

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 avril 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/030989 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61N 1/30

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03472

(22) Date de dépôt international :
11 octobre 2002 (11.10.2002)

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : OPTIS FRANCE S.A. [FR/FR]; 52, rue du Théâtre, F-75015 PARIS (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BEHAR, Francine [FR/FR]; 189, Boulevard Murat, F-75016 Paris (FR). ROY, Pierre [FR/FR]; 8, passage du Plateau, F-75019 Paris (FR).

Publiée :

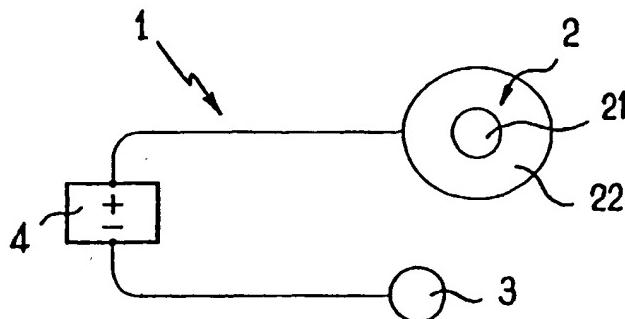
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: DEVICE FOR DELIVERING MEDICINES BY TRANSPALPEBRAL ELECTROPHORESIS

(54) Titre : DISPOSITIF DE DELIVRANCE DE MEDICAMENTS PAR IONTOPHORESE TRANSPALPEBRALE



WO 03/030989 A2

principale présente une zone (21, 22) apte à venir en contact avec une paupière d'un œil.

(57) Abstract: The invention concerns a device for ocular application of an active principle (1) comprising a main electrode (2) including an insulating layer, an adhesive layer designed to bind the insulating layer to a conductive layer, characterized in that the main electrode comprises a zone (21, 22) designed to be urged into contact with an eyelid.

(57) Abrégé : Dispositif d'application oculaire d'un principe actif (1) comprenant une électrode principale (2) comportant une couche isolante, une couche d'adhésif apte à lier la couche isolante à une couche conductrice, caractérisé en ce que l'électrode

DISPOSITIF DE DELIVRANCE DE MEDICAMENTS PAR IONTOPHORESE
TRANSPALPEBRALE

L'invention concerne des dispositifs de délivrance de principes actifs notamment par iontophorèse transpalpébrale.

5

La iontophorèse utilise le courant électrique pour permettre la diffusion d'une molécule ionisée à travers une membrane biologique à des fins thérapeutiques. Sous l'effet du courant électrique, la perméabilité de la membrane biologique est augmentée, ce qui permet le passage de molécules plus importantes au sein de la cellule, et le champ électrique pousse les molécules à travers cette membrane. Cette technique présente l'avantage par rapport à une application topique classique d'augmenter la profondeur de pénétration du principe actif proportionnellement à l'intensité de courant utilisée et au temps d'application.

Les techniques actuelles de délivrance de principes actifs au niveau de l'œil peuvent être classées en cinq catégories décrites comme suit :

- la voie systémique (voie orale ou voie intraveineuse), parfois par bolus (forte dose, durée courte) ne donne pas des concentrations élevées dans l'œil (moins de 1%) car les vaisseaux sanguins de la rétine et d'autres parties du système nerveux central sont relativement imperméables à de nombreux principes actifs. De plus, les drogues utilisées par voie systémique peuvent avoir des effets secondaires importants sur d'autres organes du corps que celui explicitement visé,

- les injections directes autour de l'œil dans les espaces périoculaires ou dans le vitré sont très traumatisantes. De plus, après injection dans le vitré, la drogue est rapidement diluée et disparaît en quelques heures. Ce mode d'administration présente certains risques comme les risques d'infection, de saignement, de cataracte ou de détachement de la rétine. Ces problèmes peuvent être partiellement résolus par des implants intraoculaires de libération programmée de principes actifs implantés directement dans le vitré, implants solides ou semi-solides, suturés ou non qui nécessitent une intervention chirurgicale pour leur implantation et une deuxième intervention pour le retrait de ceux faits de matériaux non biodégradables,
- les applications topiques par gouttes ne s'appliquent qu'à des produits actifs que l'on peut formuler en collyre (solution ou suspension) et ne peuvent pas traiter le segment postérieur du globe oculaire car la pénétration du principe actif est très limitée et ne permet pas d'atteindre des concentrations thérapeutiques au delà du segment antérieur du globe oculaire. D'autre part, comme les larmes lavent la drogue rapidement, les applications doivent être répétées fréquemment. Il est possible de palier ces problèmes en utilisant un insert conjonctival permettant une libération programmée de principes actifs, tout en augmentant le temps de contact du principe actif avec la surface oculaire. Cette solution présente l'inconvénient d'avoir une tolérance médiocre et un bénéfice faible car il s'avère impossible d'obtenir des concentrations

élevées de principe actif dans le segment postérieur de l'œil (répine, nerf optique),
la thérapie photodynamique est une technique qui consiste à injecter de façon systémique un principe actif et à l'activer de façon locale en utilisant un laser présentant une certaine longueur d'onde.
L'inconvénient majeur de cette thérapie est que le patient doit rester dans l'obscurité plusieurs jours, le principe actif doit être modifié par l'ajout d'agents, l'un photosensible bloquant son activité jusqu'à ce que le laser procède à son activation, l'autre qui permet sa fixation sur des composés biologiques spécifiques du corps humain. Cette modification supporte donc que le principe actif soit entièrement testé pharmaceutiquement avant sa mise sur le marché, même s'il s'agit d'un médicament connu. Enfin le médecin doit disposer d'un matériel relativement onéreux en l'acquisition d'un laser spécifique,

- enfin, il existe des dispositifs de iontophorèse oculaire comme celui indiqué dans le brevet US-A-6 154 671 qui décrit un dispositif de iontophorèse dont le réservoir comportant le principe actif vient en contact direct avec le globe oculaire. Un tel dispositif permet d'obtenir des concentrations et des temps de résidence intraoculaire égaux ou supérieurs aux techniques précédemment citées tout en étant non invasif. Cependant, la technique présentée dans ce document reste d'une utilisation délicate pour des traitements de long terme et ne peut pas être utilisée quand la surface du globe oculaire est affectée.

Dans le domaine de l'anesthésie régionale, en dehors de l'anesthésie générale nécessaire pour des durées longues ou pour des patients non collaboratifs, il existe quatre techniques qui concernent le globe oculaire :

- l'anesthésie topique consiste à instiller de façon topique l'anesthésique dans les cul-de-sacs conjonctivaux. Cette technique donne une anesthésie courte mais suffisante pour de nombreuses opérations, mais de moins bonne qualité, car il y a plus de mobilité oculaire, et elle entraîne un accroissement des douleurs postopératoires. Il est fréquent lors de l'utilisation de cette technique de faire usage de sédatifs administrés de façon intraveineuse et pouvant entraîner des complications comme un arrêt respiratoire. Dans ce cas, la présence d'un anesthésiste est vivement recommandée,
- l'anesthésie rétробulbaire consiste à injecter l'anesthésique à l'aide d'une aiguille à l'arrière du globe oculaire, à l'intérieur de l'espace formé par les muscles oculomoteurs. Cette technique d'anesthésie présente des risques de perforation du globe oculaire lui-même, des risques d'hémorragie rétробulbaire, des risques de blessures du nerf optique, des risques d'arrêt cardiaque ou respiratoire, des risques d'injection intravasculaire accidentelle de l'anesthésique, ainsi que des risques d'occlusion vasculaire rétinienne. Cependant la qualité et la durée de l'anesthésie est bonne,
- l'anesthésie péribulbaire consiste à injecter l'anesthésique à l'aide d'une aiguille du globe oculaire et à l'extérieur de l'espace formé par les muscles oculomoteurs. Cette technique conduit aux

mêmes complications que la précédente mais de manière moins fréquente car la pénétration de l'aiguille est moins profonde,

- 5 - enfin, l'anesthésie rétrobulbaire par cathéter est une technique consistant à mettre en place un cathéter de type péridurale (entre 0,4mm et 1mm de diamètre) à l'aide d'une aiguille, au sein de l'espace rétrobulbaire ou péribulbaire de sorte à pouvoir injecter l'anesthésique pour des opérations 10 de longue durée ou bien de l'administrer en continu même en post-opératoire. Les risques entraînés par cette technique d'anesthésie sont identiques aux deux précédentes.

15 Un but de la présente invention est de fournir un dispositif de délivrance de principes actifs oculaires d'un emploi très simple et capable de cibler les zones anatomiques de l'œil à traiter tout en étant non invasif.

20 Pour cela, on prévoit, selon l'invention, un dispositif d'application oculaire d'un principe actif comprenant une électrode principale comportant une couche isolante, une couche adhésive apte à lier la couche isolante à une couche conductrice, l'électrode principale présentant en outre une zone apte à venir en contact avec une paupière d'un œil.

25 Ainsi, l'électrode principale est placée directement sur la paupière de l'œil à traiter. Elle permet ainsi de traiter la zone de la sclère qui est la plus perméable et qui présente le moins de risque pour la vision (car il n'y a pas de rétine fonctionnelle à l'intérieur de l'œil autour de la cornée). D'autre part,

l'électrode fonctionnelle ne vient pas en contact direct avec le globe oculaire. Le dispositif s'appuie sur le fait que l'épaisseur de la peau au niveau de la paupière est la moins importante de l'organisme. Ainsi, le patient peut utiliser le dispositif seul sans nécessiter la présence d'un médecin, ce qui est avantageux pour des iontophorèses de très longue durée devant être pratiquées (jusqu'à 18 heures). Cela permet de traiter des pathologies des annexes oculaires et des glandes des paupières. Les anomalies des glandes palpébrales sont responsables d'anomalies ou de diminution de la qualité du film lacrymal, responsables des pathologies de la surface oculaire.

Avantageusement, le dispositif d'application oculaire d'un principe actif présente au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- l'électrode principale est de forme générale ovale,
- la forme ovale de l'électrode présente un grand diamètre extérieur au plus égal à environ 40mm et un petit diamètre extérieur au plus égal à environ 35mm,
- la zone présente une zone centrale non fonctionnelle entourée par une zone périphérique fonctionnelle,
- la zone centrale non fonctionnelle est de forme circulaire,
- la forme circulaire de la zone centrale non fonctionnelle présente un diamètre au plus égal à environ 13mm,
- la zone centrale non fonctionnelle est un orifice traversant l'électrode,
- l'électrode principale est souple,
- l'électrode principale présente en plus une couche d'adhésif cutané,

- l'électrode principale présente en plus une couche de mousse liée à la couche conductrice par une couche d'adhésif conducteur,
- la couche de mousse est une couche absorbante apte à faire office de réservoir pour le principe actif,
- la couche isolante est une coque rigide, et
- le principe actif est appliqué par iontophorèse.

On prévoit aussi selon l'invention une électrode comportant une couche isolante et une couche adhésive apte à lier la couche isolante à une couche conductrice, caractérisée en ce qu'elle présente une zone centrale non fonctionnelle entourée par une zone périphérique fonctionnelle apte à venir en contact avec une paupière de l'œil.

On prévoit aussi, selon l'invention une méthode d'application oculaire d'un principe actif comprenant des étapes de pose d'un réservoir de médicaments comportant une électrode principale sur les paupières, de pose d'une électrode de retour sur les tissus adjacents au globe oculaire à traiter, de pénétration à travers la paupière du principe actif sous l'effet d'un courant d'énergie circulant entre les électrodes.

25

Avantageusement, la méthode présente une des caractéristiques suivantes :

- préalablement à la pose de l'électrode active sur les paupières le principe actif est disposé sous les paupières,
- l'électrode principale présente au moins l'une des caractéristiques précitées,

- le principe actif est sous une forme topique (liquide, suspension, gel),
- le principe actif est sous une forme d'insert.

5 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la description d'un mode de réalisation et de variantes. Aux dessins annexés :

- la figure 1 est une représentation schématique d'un dispositif d'application d'un principe actif oculaire selon l'invention,
- la figure 2 est une représentation en vue de dessus d'une électrode principale selon l'invention,
- la figure 3 est une représentation schématique en coupe de l'électrode principale de la figure 2,
- la figure 4 est une représentation schématique en coupe de l'électrode principale de la figure 2 selon une variante de réalisation,
- les figures 5a et 5b sont une représentation d'une première variante de réalisation d'un dispositif d'application d'un principe actif oculaire selon l'invention,
- les figures 6a, 6b et 6c sont une représentation d'une deuxième variante de réalisation d'un dispositif d'application d'un principe actif oculaire selon l'invention, et
- la figure 7 est une représentation d'une troisième variante de réalisation d'un dispositif d'application d'un principe actif oculaire selon l'invention.

30 En référence à la figure 1, nous allons décrire le dispositif d'application oculaire d'un principe actif par iontophorèse selon l'invention. Le dispositif 1 comprend un générateur de courant 4 relié d'une part à

une électrode de retour 3 et d'autre part à une électrode principale 2.

Le générateur de courant 4 délivre un courant continu compris entre 0,5mA et 5mA de préférence, voire jusqu'à 10mA, et cela pendant un temps compris entre environ 0,5 et environ 30 minutes de préférence, voire jusqu'à 18 heures environ. En fonction de la résistance électrique des tissus formant le circuit, résistance susceptible d'évoluer pendant la iontophorèse, la tension délivrée par le générateur s'adapte selon la loi d'Ohm, $U = R \cdot I$, où U est la tension en Volts et R la résistance totale du circuit en Ohms et I l'intensité choisie en Ampères. Cependant la tension délivrée par ce générateur de courant ne pourra jamais excéder 80V. Il peut être envisagé d'utiliser un générateur de courant alternatif de façon à éviter une augmentation de pH sous l'effet de phénomène d'oxydo-réduction au niveau de l'électrode, notamment en cas de traitement prolongé. La plage de fréquences de ces courants est choisie afin de permettre une augmentation maximale de la perméabilité des tissus du principe actif. Dans ce cas particulier, l'électrode de retour 3 doit être de type électrocardiogramme et composée d'un adhésif et d'un film Ag/AgCl d'impédance faible. Enfin le générateur peut utiliser un profil de courant présentant des pics de tension très élevés, compris entre 50 et 2500V environ, sur de très courtes durées de l'ordre de 0.01 à 0.1 seconde, et ce, sous faible intensité (comme ceux décrit pour l'électroporation).

Il est possible d'utiliser d'autres modes permettant d'améliorer la perméabilité des membranes

biologiques : la magnétophorèse qui utilise les champs magnétiques, l'énergie électromagnétique de la radiofréquence et des micro-ondes, l'énergie ultrasonore. De préférence, un dispositif selon 5 l'invention utilise la iontophorèse ou l'électroporation.

En référence à la figure 2, la forme générale de l'électrode principale 2 est ovale. De préférence, son 10 grand diamètre extérieur correspond sensiblement au grand diamètre de l'orbite oculaire, soit environ 40mm. De même, son petit diamètre extérieur correspond au petit diamètre de l'orbite, soit environ 35mm. Ces dimensions correspondent à la taille adulte courante de 15 l'orbite. D'autres tailles et formes peuvent être envisagées en fonction de l'âge et de la morphologie du patient à traiter.

L'électrode 2 présente une zone non fonctionnelle 20 centrale. De préférence, cette zone centrale non fonctionnelle sera de forme circulaire dont le diamètre correspond sensiblement au diamètre de la cornée, soit environ 13mm. De manière préférentielle, l'électrode 25 comporte un orifice central traversant faisant office de zone non fonctionnelle 21.

La zone périphérique fonctionnelle entourant la zone non fonctionnelle centrale présente deux sous-zones 22 et 23. La sous-zone fonctionnelle 22 est apte à venir 30 en regard de la surface de la sclère située autour de la cornée. De même, la sous-zone fonctionnelle 23 est apte à couvrir la surface de la paupière où se situent les attaches des muscles oculomoteurs.

5 Cette forme particulière de l'électrode principale 2 permet, lors de l'utilisation, de couvrir le maximum de surface de la sclère autour de la cornée et le maximum de surface de la paupière où se situent les attaches des muscles oculomoteurs. Il est à noter que la surface de la sclère située autour de la cornée est la plus perméable et présente le moins de risque pour la vision car il n'y a pas de rétine à l'intérieur de l'œil
10 autour de ladite cornée.

15 De manière générale l'électrode principale 2 est souple. Ainsi, l'électrode principale 2 se conforme à la paupière lors de sa mise en place de manière à épouser le plus intimement possible les tissus palpébraux et à permettre, ainsi, un bon contact électrique avec la paupière.
20

Dans un autre mode de réalisation représenté à la figure 4, l'électrode 2 peut être rigide. Dans ce cas, elle se présente sous la forme d'une coque 320 dont la face interne est revêtue d'un matériau souple 360 apte à absorber les différences anatomiques, de manière à épouser le plus intimement possible les tissus palpébraux et de permettre ainsi un bon contact électrique.
25

30 En référence à la figure 3 nous allons décrire la structure de l'électrode. Nous y avons représenté, en coupe, les six couches de matériau pouvant constituer l'électrode, certaines de ces couches étant optionnelles comme nous allons le voir. Chacune de ces couches de matériau a une fonction précise.

La première couche 32 est une couche isolante. C'est la partie de l'électrode principale 2 qui est apte à être en contact avec l'opérateur. Elle permet d'isoler 5 le reste de l'électrode de ce dernier. Cette couche peut être souple et plate ou bien rigide et en forme de coque.

La couche 33 est une couche adhésive qui assure la 10 fonction de liaison entre la couche isolante 32, une couche conductrice 34 décrite ci-après. D'autre part, cette couche adhésive 33 permet de maintenir sur la couche conductrice 34 un cordon électrique 31 reliant 15 l'électrode principale 2 au générateur 4.

La couche 34 est une couche conductrice. Cette 15 couche est composée d'un film d'argent et d'un film de carbone et a pour rôle de répartir le courant électrique sur toute la surface de la zone fonctionnelle de 20 l'électrode principale 2. Le film d'argent de cette couche conductrice est située en regard de la couche adhésive 33. Il permet une bonne répartition du courant sur la surface du film de carbone et assure un contact électrique optimum avec le cordon électrique 31. De son 25 côté, le film de carbone est disposé en regard d'une couche de mousse absorbante 36 décrite ci-après. Cette couche de carbone résiste à l'oxydation en milieu aqueux sous un courant électrique continu. La matériau le plus adapté est du film Argent/Carbone d'épaisseur 0,2mm 30 (Rexam conductive film référence 2252 de Rexam Image Products).

La couche 36 est une couche optionnelle. C'est une couche de mousse absorbante apte à être imprégnée par le principe actif ou par une solution comprenant le principe actif avant utilisation. De ce fait, cette 5 couche de mousse absorbante devra être très absorbante et comprendre des pores de petites dimensions de l'ordre de 100 à 500 micromètres. Le matériau le plus adapté est, par exemple, de la mousse polyuréthane hydrophile à cellules ouvertes de faible densité de l'ordre de 0,05 10 à 0,1g/cm³ (Hydrocrest™ de Crest Foam Ind, Capu-cell® de TMP Technologies inc., Amrel® de Rynel, Medicell™ Foam d'Hydromer). Cette couche est facultative selon que le principe actif est placé dans la mousse avant 15 utilisation ou placé directement sous la paupière avant la mise en place de l'électrode sur la paupière.

Cette couche de mousse absorbante 36 est liée sur le film de carbone de la couche conductrice 34 par une couche d'adhésif conducteur 35. Cet adhésif conducteur 20 ne doit pas être soluble dans l'eau.

Enfin, la couche 37 est une couche d'adhésif cutané. Cette couche est facultative selon que l'électrode principale est adhésive ou non. Le type 25 d'adhésif choisi devra être conducteur du courant électrique d'une part et devra permettre le passage du principe actif tout en adhérant le moins possible à la peau afin de pouvoir être enlevé facilement après utilisation. Cette couche d'adhésif cutané peut être 30 située sur la couche de mousse absorbante si celle-ci est présente ou bien directement sur le film de carbone de la couche conductrice 34.

Une des variantes de réalisation consiste à remplacer les couches adhésives 33, conductrice 34 et d'adhésif conducteur 35 par une seule couche d'adhésif conducteur (ARcare® 8881 de Adhesive Research Inc.) qui remplit avantageusement toutes les fonctions précitées.

Le premier mode de réalisation de l'électrode principale 2 est une électrode souple comportant une couche d'adhésif cutané 37, une couche conductrice 34, une couche d'adhésif 33 et une couche isolante 32.

Le deuxième mode de réalisation de l'électrode principale 2 est une électrode souple comportant une couche d'adhésif cutané 37, une couche de mousse absorbante 36, une couche d'adhésif conducteur 35, une couche conductrice 34, une couche d'adhésif 33 et une couche isolante 32.

Le troisième mode de réalisation de l'électrode principale 2 est une électrode rigide en forme de coque comportant une couche d'adhésif cutané 37, une couche de mousse 36 faisant office de matériau souple destiné à absorber les différences anatomiques et à épouser plus intimement possible les tissus palpéraux lors de l'utilisation, une couche d'adhésif conducteur 35, une couche conductrice 34, une couche d'adhésif 33 et une couche isolante 32 rigide formant la coque.

Enfin, le quatrième mode de réalisation de l'électrode principale 2 est identique au troisième mode de réalisation ci-dessus décrit, la couche de mousse étant remplacée par la couche de mousse absorbante 36.

Nous allons maintenant décrire l'utilisation de l'électrode et de son dispositif selon l'invention.

Dans le cadre des premier et troisième modes de réalisation de l'électrode principale 2, l'opérateur, 5 qui peut être un médecin ou le patient lui-même, dispose le principe actif ou une solution comprenant le principe actif sous la paupière de l'œil à traiter puis pose l'électrode principale 2 sur la paupière et l'électrode de retour 3 sur les tissus adjacents du globe oculaire à 10 traiter. Les électrodes sont ensuite reliées au générateur et l'ensemble du circuit est mis sous tension selon une intensité définie et un temps d'application défini. Ensuite, les électrodes sont retirées.

15 Dans le cas des deuxième et quatrième modes de réalisation de l'électrode principale 2, l'opérateur imbibe la couche de mousse absorbante avec le principe actif ou une solution comprenant le principe actif. Puis 20 positionne l'électrode principale sur la paupière du globe oculaire à traiter et pose l'électrode de retour sur les tissus environnant le globe oculaire à traiter. Ensuite l'opérateur effectue les mêmes opérations que précédemment décrites.

25 Les différents médicaments ou principes actifs aptes à être administrés par un dispositif selon l'invention sont ceux nécessitant une application régulière ou sur une longue période. C'est le cas, par exemple, des corticostéroïdes ou anti-inflammatoires non 30 stéroïdiens (dexamethazone, methylprednisolone hemisuccinate, etc...) dont l'administration doit être prolongée sur de très longues périodes dans les cas d'inflammation chronique.

On trouve aussi les anti-allergiques, les neuroprotecteurs, les neuromodulateurs, les anti-glaucomateux, les antibiotiques, les anti-angiogéniques, 5 les facteurs neurotropiques, les anesthésiques. De nombreuses autres molécules sont en cours de développement pour freiner voire arrêter la néovascularisation observée dans les pathologies dégénératives de la rétine. Les molécules peuvent être 10 transférées par voie transclérale par iontophorèse ou par injection vitréenne puis iontophorèse. Le dispositif de iontophorèse selon l'invention permet de simplifier l'administration de ces médicaments comme nous avons pu le voir ci-dessus.

15

Une autre indication du dispositif d'application d'un principe actif selon l'invention concerne l'anesthésie locale de la paupière ou bien des muscles oculomoteurs situés dans l'orbite, qui sont au nombre de 20 six et qui permettent les mouvements de rotation de l'œil. Il s'agit du muscle droit interne, du muscle droit externe, du muscle droit supérieur, du muscle droit inférieur, du grand oblique et du petit oblique. A ceux-là, s'ajoutent le muscle releveur de la paupière et 25 le muscle orbiculaire (peut avoir un intérêt pour la chirurgie esthétique, le traitement des exophtalmie ou des ptosis). Cette indication permet d'immobiliser le paupière et/ou une akinésie de l'œil dans le cadre des opérations de chirurgie.

30

D'autres utilisations du dispositif d'application oculaire d'un principe actif selon l'invention concernent les principes actifs ne nécessitant pas une

application récurrente mais qui ne peuvent pas être administrés par un dispositif ayant un contact cornéen ou scléral direct pour une raison physiologique comme, par exemple, un traumatisme de la surface du globe oculaire ou suite à des séquelles d'ordre chirurgical.
5 Parmi les principes actifs cernés, on peut citer les antibiotiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires ou les antifongiques par exemple.

10 Bien entendu, on pourra apporter de nombreuses modifications à l'invention sans pour autant sortir du cadre de celle-ci.

Par exemple :

- 15 - L'électrode de retour 3 disposée sur les tissus adjacents au globe oculaire peut être reliée à l'électrode principale 2 par l'intermédiaire d'un film non conducteur 50 et disposée sur la tempe du patient à traiter comme illustré aux figures 5a et
20 5b.
- Les électrodes principales 2 peuvent être au nombre de deux (une pour chaque œil) et disposées sur un masque 100 (tel qu'un masque de nuit utilisé dans les transports aériens par exemple), l'électrode de retour 3 associée au générateur (pièce 43) peut être placée sur le front du patient de manière préférentielle, et reliée aux électrodes principales par l'intermédiaires des cordons électriques
25 31, comme cela est illustré en figure 6a. Il est à noter que le masque 100 est maintenu sur la tête du patient par des moyens élastiques tel un bandeau.
30 - Dans une variante illustrée en figure 6b de l'agencement précédemment décrit, une électrode de

retour et le générateur (pièce 43) peuvent être placés de façon avantageuse à l'intérieur du bandeau élastique de maintien du masque 100 comportant les deux électrodes principales 2 et ce de manière à ce que l'électrode de retour soit sur l'une des tempes (ou bien les deux dans une variante de disposition où il y aurait deux électrodes de retour). Ici, le moyen élastique de maintien sert également de cordon électrique qui est réalisé sous la forme de pistes conductrices par exemple.

- En figure 6c est illustrée une paire de lunette 120 comportant deux électrodes principales 2 situées en lieu et place des verres de la paire de lunette 120. Un générateur 4 est installé sur la monture de la paire de lunette 120 et relié, d'une part, aux deux électrodes 2 et, d'autre part, aux électrodes de retour 30 qui sont, de préférence, situées sous les électrodes principales 2 de manière à être en contact (tout en étant isolées de ces électrodes principales) avec les peaux du haut des joues du patient ou situées sur les extrémités des branches de la paire de lunette 120 de manière à être en contact avec la peau située derrière les oreilles du patient.
- En figure 7 est illustrée une autre variante de réalisation dans laquelle les deux électrodes principales 2 sont montées sur un bonnet 110 ainsi que la pièce 43 comportant le générateur et l'électrode de retour.

Dans les quatre dernières variantes illustrées aux figures 6a, 6b, 6c et 7, l'électrode de retour peut être placée sur les tissus du visage environnant le globe oculaire comme les tempes, le front, les joues etc..., de

manière générale. D'autre part, le générateur peut y être associé ou non. Il est possible, dans des variantes, de déporter le générateur relié aux électrodes principales 2 et de retour 3 par l'intermédiaire de fils électriques. Dans le cas contraire, les fils de raccordement sont intégrés au dispositif sous la forme de pistes conductrices par exemple.

Ces quatre modes de réalisation sont bien adaptés pour traiter des pathologies dégénératives comme la rétinopathie diabétique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la rétinite pigmentaire. En effet, il est connu, pour ces pathologies, que la probabilité que les deux yeux soient atteints est élevée (de l'ordre de 50% des cas). Dans ce cas, il faut soigner les deux yeux en même temps ou sur un même intervalle de temps de façon alternative.

REVENDICATIONS

- 5 1. Dispositif d'application oculaire d'un principe actif (1) comprenant une électrode principale (2) comportant une couche isolante (32), une couche d'adhésif (33) apte à lier la couche isolante à une couche conductrice (34), caractérisé en ce que l'électrode principale présente une zone (21,22,23) apte à venir en contact avec une paupière d'un œil.
- 10 2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'électrode principale présente une forme générale ovale.
- 15 3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que la forme ovale présente un grand diamètre extérieur qui est au plus égal à environ 40mm et un petit diamètre extérieur qui est au plus égal à environ 35mm.
- 20 4. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la zone présente une zone centrale non fonctionnelle (21) entourée par une zone périphérique fonctionnelle (22,23)
- 25 5. Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que la zone centrale non fonctionnelle est de forme générale circulaire.
- 30

6. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que la zone centrale non fonctionnelle présente un diamètre au plus égal à environ 13mm.
- 5 7. Dispositif selon l'une des revendications 4 à 6, caractérisé en ce que la zone centrale non fonctionnelle est un orifice traversant l'électrode principale.
- 10 8. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'électrode principale présente en outre une couche d'adhésif cutané (37) .
- 15 9. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'électrode principale présente en outre une couche de mousse (36) liée à la couche conductrice par une couche d'adhésif conducteur (35) .
- 20 10. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que la couche de mousse (36) est une couche de mousse absorbante apte à faire office de réservoir pour le principe actif.
- 25 11. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'électrode principale est souple.
- 30 12. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la couche isolante est une coque rigide.

13. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le principe actif est appliqué par iontophorèse.

5 14. Electrode pour l'application oculaire d'un principe actif comportant une couche isolante et une couche adhésive apte à lier la couche isolante à une couche conductrice, caractérisée en ce qu'elle présente une zone apte à venir en contact
10 avec une paupière de l'œil.

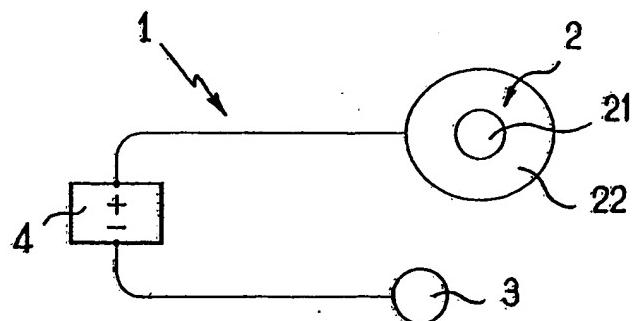


FIG. 1

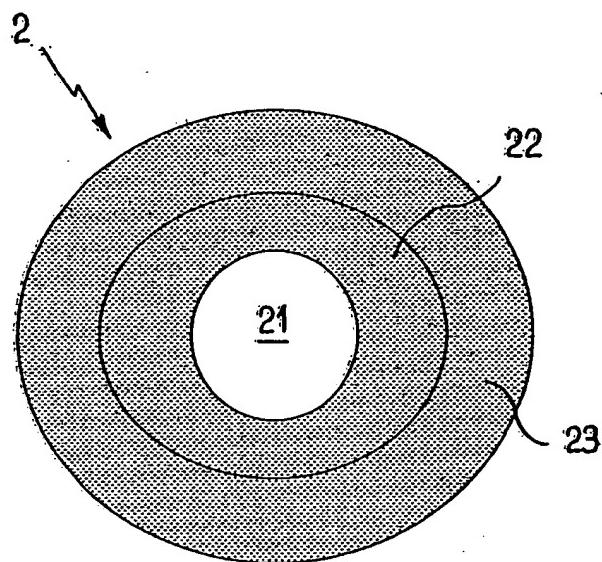


FIG. 2

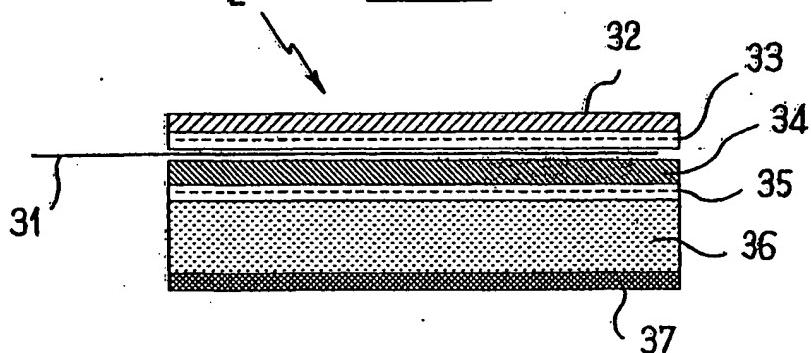


FIG. 3

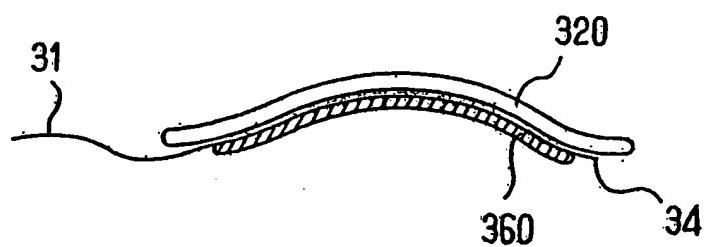


FIG. 4

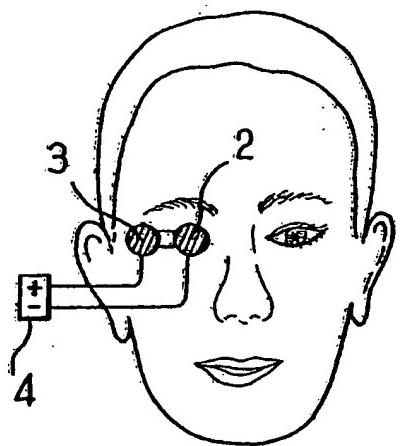


FIG. 5a

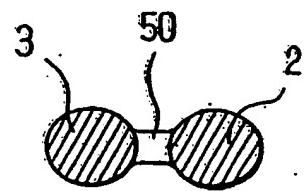
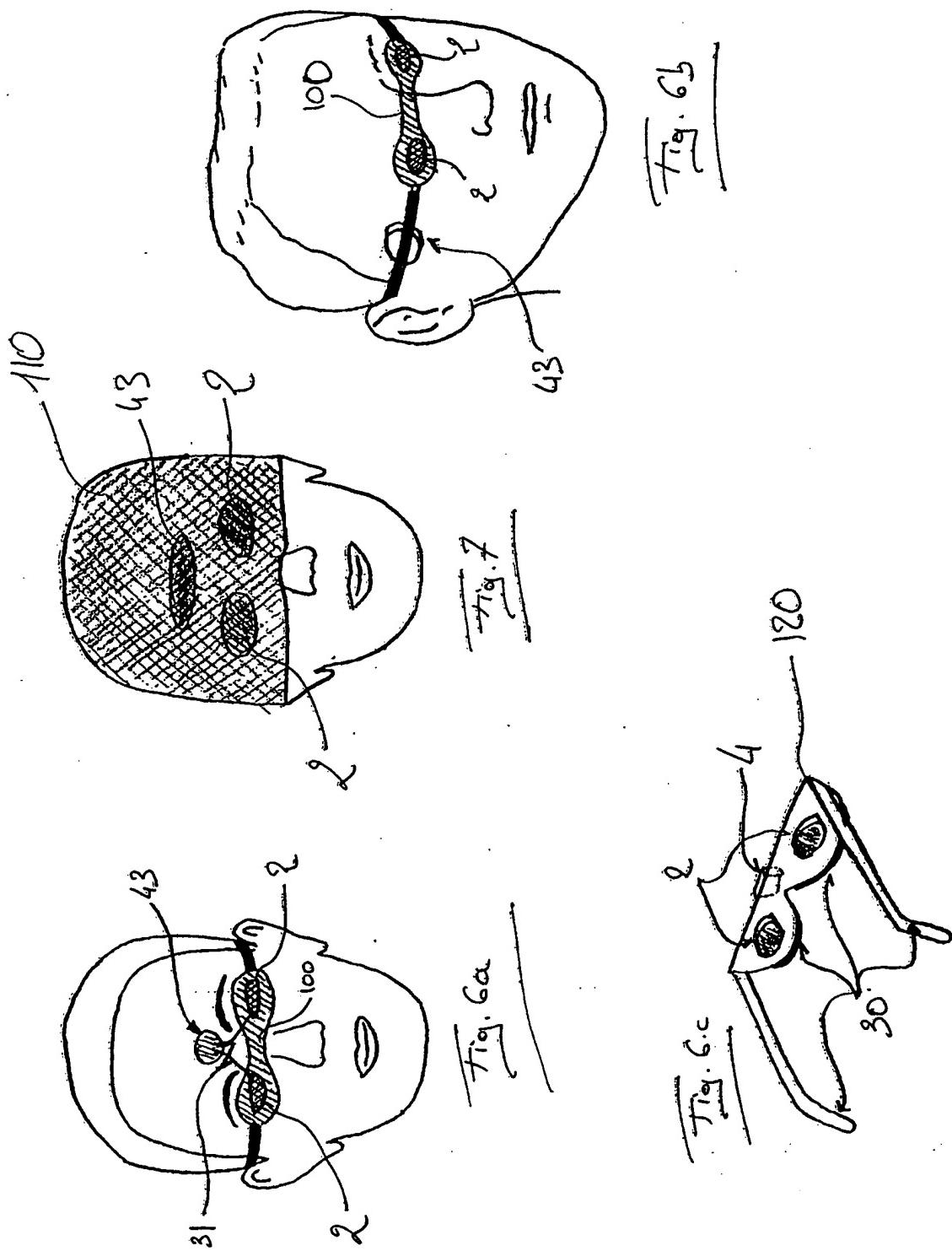


FIG. 5b



**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 avril 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/030989 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷: A61N 1/30

États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03472

États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,

(22) Date de dépôt international :
11 octobre 2002 (11.10.2002)

États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, LZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/13176 12 octobre 2001 (12.10.2001) FR

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

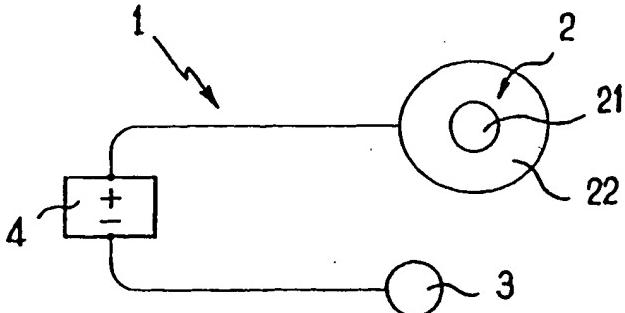
(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 30 octobre 2003

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: DEVICE FOR DELIVERING MEDICINES BY TRANSPALPEBRAL ELECTROPHORESIS

(54) Titre : DISPOSITIF DE DELIVRANCE DE MEDICAMENTS PAR IONTOPHORESE TRANSPALPEBRALE

WO 03/030989 A3



(57) Abstract: The invention concerns a device for ocular application of an active principle (1) comprising a main electrode (2) including an insulating layer, an adhesive layer designed to bind the insulating layer to a conductive layer, characterized in that the main electrode comprises a zone (21, 22) designed to be urged into contact with an eyelid.

(57) Abrégé : Dispositif d'application oculaire d'un principe actif (1) comprenant une électrode principale (2)

comportant une couche isolante, une couche d'adhésif apte à lier la couche isolante à une couche conductrice, caractérisé en ce que l'électrode principale présente une zone (21, 22) apte à venir en contact avec une paupière d'u oeil.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/03472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 154 671 A (BEHAR FRANCINE ET AL) 28 November 2000 (2000-11-28) cited in the application column 2, line 5 -column 3, line 67; figures ---	1,14
A	EP 1 127 586 A (IOMED INC) 29 August 2001 (2001-08-29) page 2, column 1, line 46 -column 2, line 42; figures ---	1,14
A	WO 99 40967 A (HADASIT MED RES SERVICE ;YISSUM RES DEV CO (IL); DOMB ABRAHAM (IL)) 19 August 1999 (1999-08-19) page 8, line 16 -page 9, line 20; figures ---	1,14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

20 March 2003

Date of mailing of the International search report

26/03/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rakotondrajaona, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 02/03472

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 564 016 A (MAURICE DAVID M ET AL) 14 January 1986 (1986-01-14) column 2, line 7 -column 4, line 62; figures —	1,14
A	US 6 001 088 A (ROBERTS MICHAEL STEPHEN ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) column 5, line 62 -column 7, line 28; figures —	1,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

I	Final Application No
PCT/FR 02/03472	

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6154671	A	28-11-2000	FR BR EP JP	2773320 A1 9900009 A 0927560 A1 11244323 A		09-07-1999 20-03-2001 07-07-1999 14-09-1999
EP 1127586	A	29-08-2001	AU CA CN EP JP NZ US US	7148700 A 2325428 A1 1309955 A 1127586 A2 2001259046 A 508592 A 2002016575 A1 2002022794 A1		30-08-2001 23-08-2001 29-08-2001 29-08-2001 25-09-2001 27-09-2002 07-02-2002 21-02-2002
WO 9940967	A	19-08-1999	IL AU EP WO US	123290 A 2438999 A 1054705 A1 9940967 A1 6442423 B1		23-12-2001 30-08-1999 29-11-2000 19-08-1999 27-08-2002
US 4564016	A	14-01-1986	NONE			
US 6001088	A	14-12-1999	AU WO	4111796 A 9616693 A1		19-06-1996 06-06-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

le Internationale No
PCT/FR 02/03472

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61N1/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 6 154 671 A (BEHAR FRANCINE ET AL) 28 novembre 2000 (2000-11-28) cité dans la demande colonne 2, ligne 5 -colonne 3, ligne 67; figures	1,14
A	EP 1 127 586 A (IOMED INC) 29 août 2001 (2001-08-29) page 2, colonne 1, ligne 46 -colonne 2, ligne 42; figures	1,14
A	WO 99 40967 A (HADASIT MED RES SERVICE ;YISSUM RES DEV CO (IL); DOMB ABRAHAM (IL)) 19 août 1999 (1999-08-19) page 8, ligne 16 -page 9, ligne 20; figures	1,14

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant lever un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20 mars 2003

26/03/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rakotondrajaona, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PCT/FR 02/03472

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 564 016 A (MAURICE DAVID M ET AL) 14 janvier 1986 (1986-01-14) colonne 2, ligne 7 -colonne 4, ligne 62; figures	1,14
A	US 6 001 088 A (ROBERTS MICHAEL STEPHEN ET AL) 14 décembre 1999 (1999-12-14) colonne 5, ligne 62 -colonne 7, ligne 28; figures	1,14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Internationale No

PCT/FR 02/03472

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 6154671	A	28-11-2000	FR	2773320 A1	09-07-1999
			BR	9900009 A	20-03-2001
			EP	0927560 A1	07-07-1999
			JP	11244323 A	14-09-1999
EP 1127586	A	29-08-2001	AU	7148700 A	30-08-2001
			CA	2325428 A1	23-08-2001
			CN	1309955 A	29-08-2001
			EP	1127586 A2	29-08-2001
			JP	2001259046 A	25-09-2001
			NZ	508592 A	27-09-2002
			US	2002016575 A1	07-02-2002
			US	2002022794 A1	21-02-2002
WO 9940967	A	19-08-1999	IL	123290 A	23-12-2001
			AU	2438999 A	30-08-1999
			EP	1054705 A1	29-11-2000
			WO	9940967 A1	19-08-1999
			US	6442423 B1	27-08-2002
US 4564016	A	14-01-1986	AUCUN		
US 6001088	A	14-12-1999	AU	4111796 A	19-06-1996
			WO	9616693 A1	06-06-1996